

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

О.П. Логинова

**ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С CLOSTRIDIUM
DIFFICILE**



Практическое пособие для врачей

Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019

Составители:

О.П. Логинова, врач лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Рецензенты:

Д.Ю. Рузанов, проректор по лечебной работе учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент.

Т.Т. Шебушева, главный внештатный специалист по пульмонологии Главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома, врач пульмонолог (заведующий) учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница».

А.В. Величко, врач хирург (заведующий) отделения трансплантации, эндокринной и реконструктивной хирургии, государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат медицинских наук, доцент.

Логинова О.П.

Заболевания, ассоциированные с *Clostridium difficile* / О.П. Логинова – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019. – 46 с.

В практическом пособии изложено современное состояние проблемы *C.difficile*-ассоциированных заболеваний. Приведена характеристика возбудителя, описаны факторы патогенности *C.difficile*, рассмотрен патогенез и клиника CDI. Представлены основные подходы к диагностике и лечению CDI, основанные на современных отечественных и европейских рекомендациях.

Пособие предназначено для врачей всех клинических специальностей, врачей лабораторной диагностики, клинических ординаторов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 4 от 26.04.2019 г.

© Составители: Логинова О.П.
© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ААД	антибиотик-ассоциированная диарея
АБП	антибактериальные препараты
АГ	антиген
АТ	антитело
ГДГ	глутаматдегидрогеназа
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХА	иммунохроматографический анализ
КДАИ	клостридии диффициле –ассоциированная инфекция
ПМК	псевдомембранозный колит
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РАЛ	реакция латекс-агглютинации
ТЛ	тиолактон
ФКР	федеральные клинические рекомендации
ЦПД	цитопатическое действие
CDI	<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированная инфекция
CDT	бинарный токсин <i>C.difficile</i>
FMT	трансплантация фекальной микробиоты
TcdA	токсин А
TcdB	токсин В

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Определение	7
Кодирование по МКБ 10	7
Эпидемиология	7
Этиология и патогенез	9
Факторы патогенности <i>C. difficile</i>	13
Источники и пути передачи <i>C. difficile</i>	16
Классификация <i>C. difficile</i> -инфекции	17
Клинические проявления <i>C. difficile</i> -инфекции	20
Методы диагностики <i>C. difficile</i> -инфекции	22
Общие принципы диагностики	22
Неспецифические лабораторные исследования	23
Материал для исследования	24
Определение глутаматдегидрогеназы <i>C. difficile</i>	26
Определение токсинов А и В <i>C. difficile</i>	26
Культуральный метод	27
Молекулярно-генетический метод диагностики <i>C. difficile</i> -инфекции	28
Инструментальная диагностика	29
Гистологическое исследование	29
Этиотропная терапия <i>C. difficile</i> -инфекции	31
Восстановление кишечной микробиоты	36
Реабилитация	38
Профилактика CDI	38
Инфекционный контроль	39
Приложение	41
Список использованной литературы	46

ВВЕДЕНИЕ

Еще в начале XX века тысячи людей погибали от дизентерии, пневмонии и раневых инфекций. Открытие антибиотиков и внедрение их в клиническую практику позволило спасти миллионы человеческих жизней. Сегодняшнюю медицину невозможно представить без противомикробных препаратов. Использование антибиотиков в Европейских странах в 2011 г., выраженное в условных суточных дозах, составляло от 15 до 45 суточных доз на 1000 населения в сутки. В России в 2011 г. было продано 295 млн упаковок антибиотиков.

В настоящее время доказано, что нерациональное и необоснованное применение противомикробных препаратов ведет к росту устойчивости бактерий к антибиотикам и увеличению этиологической роли микроорганизмов, ранее не встречавшихся в структуре основных возбудителей. К числу таких патогенов относится *Clostridium difficile*. Токсигенный штамм *C. difficile* является этиологическим агентом псевдомембранозного колита (ПМК).

Первое сообщение об энтероколите со смертельным исходом было сделано Billroth в 1867 г. В 1893 г. американский хирург J. Finney описал клинический случай диареи, закончившийся смертью пациентки. На аутопсии в толстой кишке больной были обнаружены образования, описанные как «дифтеритические мембраны». В последующем такое поражение кишечника получило название «псевдомембранозный колит». До внедрения антибиотиков в клиническую практику это заболевание встречалось очень редко у пациентов, перенесших обширные операции на желудочно-кишечном тракте. Диагноз устанавливали только при аутопсии. Патоморфологические данные свидетельствовали об инфекционной природе этого заболевания, но в течение длительного времени установить истинного возбудителя не удавалось. В 1960-х гг. этиологическим фактором псевдомембранозного колита считался *Staphylococcus aureus*.

Однако применение антибиотиков с антистафилококковой активностью для профилактики и лечения инфекционных осложнений приводило к увеличению частоты диареи у пациентов и развитию тяжелых форм энтероколита. Только во второй половине 1970-х гг. была доказана этиологическая роль *C. difficile* в развитии псевдомембранозного колита.

Число случаев внутрибольничного заражения *C. difficile* в последние годы увеличивается во всем мире. Так, в 2009 г. в США зарегистрировано 336 000 случаев ПМК, что составляет 1% всех госпитализаций в стационары этой страны. В Саксонии за 5 лет заболеваемость увеличилась в 6 раз. В крупных стационарах распространенность заболевания может достигать 40,3 случаев на 100 000 койко-дней. По данным многоцентрового исследования, проведенного в 183 стационарах США, в структуре возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, *C. difficile* занимает первое место (12,1%), опережая таких возбудителей, как *S. aureus* (10,7%), *K. pneumoniae* (9,7%) и *E. coli* (9,3%). В России инфекция, вызванная *C. difficile*, не подлежит обязательной регистрации. Поэтому оценить реальную заболеваемость и распространенность этого возбудителя не представляется возможным. Во многих стационарах ПМК не рассматривается как серьезная проблема, а без проведения обследования пациентов на *C. difficile*-инфекцию многие случаи заболевания остаются не диагностированными. Однако замкнутые пространства стационаров с большим скоплением пациентов, имеющих различные факторы риска, способствуют передаче *C. difficile* контактным путем через руки медицинского персонала и различные предметы ухода.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

***Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция (CDI)** — заболевание, развивающееся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *Clostridium difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение слизистой оболочки толстой кишки.

Псевдомембранозный колит — это острое воспаление толстого кишечника, вызываемое условно-патогенными клостридиями и возникающее на фоне приема антибиотиков или (реже) других лекарственных средств. Колит, как правило, вызванный токсигенной *C. difficile*, характерным признаком служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки.

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ 10

A04.7 – Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*;

K52.8.0 – Колит псевдомембранозный;

K59.3 – Мегаколон, не классифицированный в других рубриках.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфекция *C. difficile* особенно широко распространена среди госпитализированных пациентов, нуждающихся в длительном уходе, и в тех лечебных учреждениях, где находится много лиц, восприимчивых к возбудителю вследствие частого использования антибиотиков, проводятся хирургические вмешательства или имеется большое количество других факторов риска, способствующих нарушению микроэкосистемы кишечника.

Доказано, что не все штаммы *C. difficile* имеют одинаковое эпидемиологическое значение. Описаны многочисленные вспышки,

вызванные наиболее широко распространенными штаммами. Так, в стационарах Великобритании приблизительно в 60% случаев выделяют один и тот же штамм, получивший название «риботип» 1.

Инфекция *C. difficile* официально признается нозокомиальной. Подавляющее большинство ее случаев связано с экзогенным инфицированием пациентов во время пребывания в стационаре. Распространенность нозокомиальной *C. difficile*-ассоциированной диареи в каждом стационаре значительно зависит от применения антибиотиков, особенностей циркулирующих в учреждении штаммов возбудителя и критериев, используемых для определения ААД. Так, частота *C. difficile*-ассоциированного колита у пациентов, госпитализированных по поводу острых заболеваний, по данным различных исследователей, варьирует от 1 до 10 случаев на 1000 выписанных. По другим данным, частота клинически манифестных случаев инфекции *C. difficile* может варьировать от 0,3 до 22,5 на 1000 выписанных пациентов. Внутрибольничные случаи инфекции *C. difficile* могут иметь как спорадический, так и эпидемический характер. При возникновении вспышки *C. difficile*-ассоциированных заболеваний в стационарах или домах сестринского ухода ею могут быть охвачены от 16 до 29% от числа всех пациентов стационара.

Эпидемические вспышки наиболее характерны для отделений интенсивной терапии, хирургических, онкогематологических отделений, гериатрических центров, центров экстракорпоральной детоксикации и учреждений длительного ухода. В отделениях трансплантологии частота *C. difficile* -ассоциированной диареи составляет 8,6 случаев на 1000 койко-дней. Штаммы *C. difficile*, постоянно продуцирующие токсины А и В, и штаммы с варибельным токсинообразованием имеют различное эпидемиологическое значение. Эпидемические штаммы, как правило, продуцируют оба токсина, чем и отличаются от штаммов, выделенных из окружающей среды вне стационара.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

C. difficile — облигатно анаэробная, грамположительная, спорообразующая, цитотоксинпродуцирующая, обычно подвижная палочковидная бактерия. Определяется в составе кишечного микробиома в количестве не более 10^4 КОЕ/мл у 3–15% взрослых индивидуумов. Частота бессимптомного носительства токсигенных штаммов *C. difficile* в кишечнике достигает среди здоровых взрослых лиц составляет 3–15%, среди госпитальных пациентов - 20–30% и пациентов, длительно находящихся в стационаре, составляет 50%, у пожилых людей в домах престарелых – 57 %. Основной путь передачи инфекции в стационаре — фекально-оральный, в результате загрязнения поверхностей и медицинского инвентаря как медицинским персоналом, так и инфицированными пациентами.

Парадоксом является широкая контаминация здоровых детей -14-50%, а у новорожденных она достигает 90%. Известно, что токсины *C. difficile* не рецептируются энтероцитами новорожденных и не вызывают их поражения. Дети, имеющие в кишечнике высокое представительство *Bifidobacterium longum*, проявляют резистентность к колонизации клостридиями. Способность вырабатывать IgG антитела против токсинов *Clostridium difficile* делает их носителей нечувствительными или малочувствительными к пребыванию микробов в кишечнике. Возможность фекально-орального заражения спорами *Clostridium difficile* у неиммунных пациентов значительно возрастает в условиях современного больничного стационара. Несмотря на высокий уровень носительства токсигенных штаммов, клинически манифестные формы болезней, вызываемых *C. difficile*, у детей практически не встречаются. Одним из предполагаемых механизмов столь низкой чувствительности к патогену в этом возрасте является отсутствие высокоаффинных рецепторов к токсину А. Установлено также, что секреторный иммуноглобулин А, содержащийся в

грудном молоке, способен связывать токсин А, вырабатываемый *C. difficile*, а также ингибировать его взаимодействие со специфическими рецепторами кишечного эпителия.

C. difficile широко распространена в окружающей среде, где способна сохраняться длительное время в виде спор. Споры бактерии могут выживать в неблагоприятных условиях внешней среды, а также при применении распространенных методов стерилизации — высоких температур, ультрафиолетового излучения и химических веществ. Кроме того, споры устойчивы к воздействию антибиотиков, могут сохраняться в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека длительное время и в дальнейшем привести к рецидиву заболевания даже после эрадикации вегетативных форм инфекции. Созревание спор до вегетативных форм происходит в анаэробной среде толстой кишки за счет воздействия солей желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина.

Прием антибиотиков или другие негативные факторы приводят к нарушению состава микробиома толстой кишки, что снижает колонизационную резистентность и обеспечивает формирование «ниши» для колонизации *C. difficile*. События, ведущие к диарейному синдрому, начинаются с антибиотикозависимого подавления нормальной микрофлоры, прежде всего анаэробных неспорообразующих бактерий (бактероидов, бифидобактерий) - основы колонизационной резистентности толстого кишечника. *C. difficile* выживают благодаря образованию спор. Прорастая они дают начало обильному потомству вегетативных клеток, продуцирующих токсины.

Псевдомембранозный колит, как правило, вызывается токсигенной *Clostridium difficile*; его характерным признаком, служат фибриновые наложения на слизистой оболочке толстой кишки. Заселение кишечника и пролиферация токсигенных штаммов *Clostridium difficile* обуславливает развитие CDI, одной из основных причин нозокомиальной диареи. Патогенез CDI обусловлен нерациональным и бесконтрольным

применением антибактериальных препаратов, хирургическими вмешательствами, приёмом препаратов, вызывающих иммунодепрессию, биологическими свойствами самого возбудителя.

Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин. CDI вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. Способность к синтезу факторов патогенности *C. difficile* обусловлена наличием локуса патогенности (PaLoc), содержащего гены *tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdE*, *tcdD*. Основной патофизиологический эффект *C. difficile* реализуется токсином А (TcdA), который является энтеротоксином, и токсином В (TcdB), оказывающим цитотоксический эффект.

Токсины *C. difficile* представляют собой крупные белковые молекулы – самые крупные среди всех известных экзотоксинов. Оба токсина тропны к десяткам видов клеток в организме человека. Гипервирулентный штамм *C. difficile* риботипа NAP1/027 также продуцирует бинарный токсин (CDT), который усиливает адгезию и колонизацию микроба, а также образует на мембране энтероцитов комплекс, способный нарушать структуру цитоскелета и вызывать апоптоз энтероцитов. Нарушение состава кишечной микробиоты вследствие применения антибиотиков, химиопрепаратов и воздействия других повреждающих факторов является важнейшим условием реализации патогенного потенциала *C. difficile*. В условиях снижения колонизационной резистентности в толстой кишке происходит прорастание спор *C. difficile* в вегетативную форму, продуцирующую токсины с последующим развитием воспаления слизистой оболочки толстой кишки и диареи.

При отсутствии рациональной антибактериальной терапии, направленной на иррадикацию токсигенных штаммов *C. difficile*, CDI может прогрессировать и вызывать обширные воспалительные изменения в стенке толстой кишки, характеризующиеся поверхностным некрозом слизистой оболочки с образованием «псевдомембран» (экссудативных

бляшек) в некоторых случаях может сопровождаться токсическим мегаколон, перфорацией стенки кишки, сепсисом.

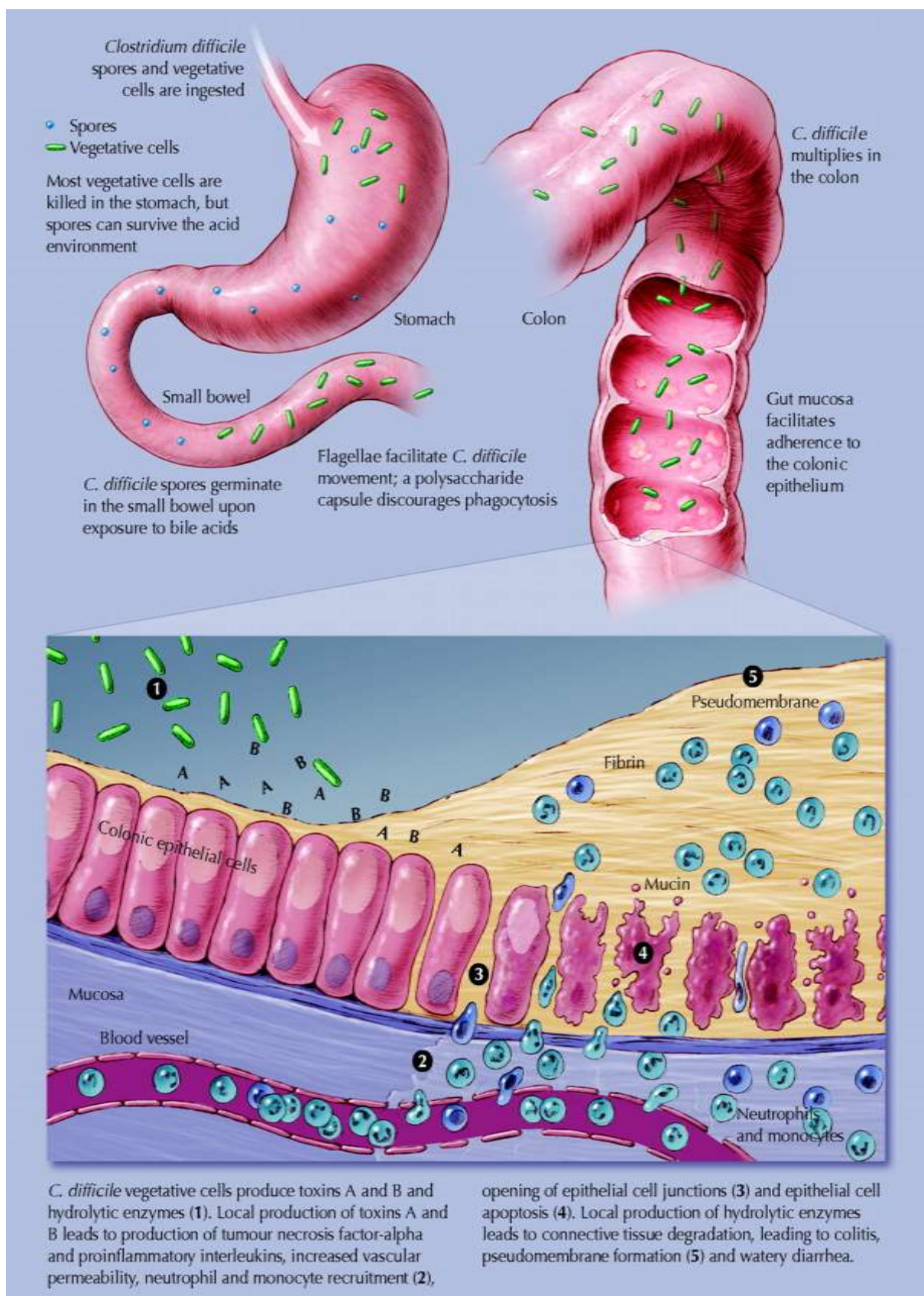


Рисунок 1 – Патогенез *C. difficile*- ассоциированного колита

Фактически антибактериальная терапия играет роль триггера (пускового звена патогенеза), нарушающего микроэкосистему и аминокислотный состав кишечной среды и создающего тем самым необходимые условия для *C. difficile*.

Индуктировать развитие инфекции *C. difficile* могут и некоторые противоопухолевые препараты, обладающие умеренной антимикробной активностью. К ним, в частности, относятся противоопухолевые антибиотики (доксорубицин), препараты платины (цисплатин), антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат), циклофосфамид. Более того, возникновению *C. difficile*-ассоциированных болезней может способствовать лекарственный препарат любой группы, способный нарушать микробиоценоз кишечника.

Ключевыми звеньями патогенеза *C. difficile*-ассоциированной диареи и колита являются:

- 1) нарушение микроэкосистемы кишечника в результате использования антибиотиков или противоопухолевых и других препаратов, обладающих антимикробной активностью;
- 2) колонизация кишечника токсигенными штаммами *C. difficile*;
- 3) продукция возбудителем токсинов А и/или В;
- 4) повреждение слизистой оболочки кишечника и развитие воспалительного процесса. Патогенез развития *C. difficile*-ассоциированных болезней представлен на рисунке 1 (Приложение).

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ *C. DIFFICILE*

Описаны и детально изучены 3 основных фактора патогенности штаммов *C. difficile*. Токсигенные штаммы *C. difficile* продуцируют 3 крупномолекулярных белковых экзотоксина: токсин А (энтеротоксин) и токсин В (цитотоксин), бинарный токсин. Также наименее изученным фактором патогенности, является белок, угнетающий перистальтику

кишечника. Токсины А и В являются одними из самых крупных бактериальных экзотоксинов. Оба токсина имеют на С- конце белковой молекулы сходную по составу последовательность аминокислот, чем в известной степени объясняется сходство их биологического действия.

Токсин А

Токсин А представляет собой белок с молекулярной массой 308 кД, обладающий в 50–400 раз более выраженным летальным эффектом, чем токсин В. В то же время он имеет в 1000 раз меньшую, чем у токсина В, цитотоксическую активность. В экспериментах на интактных животных моделях токсин А повышает миоэлектрическую активность колоноцитов, повреждает слизистую оболочку кишечника и вызывает развитие воспалительного процесса, усиливает секрецию жидкости. Различают прямой и опосредованный повреждающие эффекты токсина А на эпителий кишечника. После продукции токсина в просвете кишечника начинает накапливаться жидкость, которая спустя 2ч становится вязкой, а через 4 ч приобретает геморрагический характер. Максимальный секреторный эффект развивается спустя 6ч от момента воздействия токсина. Параллельно с усилением секреции жидкости наблюдаются деэпителизация ворсинок и значительное увеличение проницаемости сосудов, в результате чего возрастает осмотическое давление в просвете кишечника. Повреждение тканей кишечника быстро прогрессирует и через 6 ч приводит к развитию некроза слизистой оболочки. В результате действия токсина А повреждаются только ворсинки, крипты остаются интактными. Эпителиальные клетки кишечника опосредованно разрушаются за счет миграции в очаг воспаления большого количества фагоцитов, «привлеченных» гибелью нейтрофилов в результате цитотоксического действия токсинов. Высвобождаемые фагоцитирующими клетками лизосомальные ферменты, как и ферменты, выделяющиеся при разрушении эпителиоцитов, усиливают повреждение

клеток. Нейтрофилы, обнаруживаемые в большом количестве в псевдомембранах при ПМК и подлежащей слизистой оболочке кишечника, играют центральную роль в патогенезе *C. difficile*-ассоциированных болезней. Посредством протеина G токсин А *in vitro* активизирует гранулоциты человека, что реализуется путем кратковременного увеличения концентрации несвязанного кальция в цитоплазме клеток и приводит к активации их хемотаксиса и хемокинеза.

Токсин В.

Токсин В является белком с молекулярной массой 269–279 кД, обладающим мощным цитотоксическим действием. В культуре клеток он вызывает в 100–1000 раз больший цитотоксический эффект, чем токсин А. Вероятно, более высокая токсичность токсина В связана в значительной степени с более низкой плотностью рецепторов к токсину А на поверхности клеток, чем с более высокой токсичностью самого токсина В. Эпителиальные клетки кишечника не содержат специфических рецепторов к токсину В. Он может токсически действовать только в том случае, если токсин А или другие факторы приведут к повреждению эпителия, достаточному для проникновения токсина В в глубину слизистой оболочки. Более того, до настоящего времени не идентифицированы специфические рецепторы к токсину В у человека. Установлено, что эффект токсина В на клетку зависит от его концентрации и определенного значения внеклеточного рН. На фоне низкого рН в эндосомах происходит трансформация токсина В *C. difficile*, которая облегчает встраивание его молекулы в мембрану клетки-мишени и образование в ней ионных каналов.

Итак, в целом энтеротоксичность *C. difficile* реализуется двумя путями.

Прямой эффект заключается в непосредственном действии токсинов на энтероциты и нервный аппарат кишечной стенки.

Непрямой эффект обеспечивается за счет активации макрофагов, тучных клеток и других клеток крови и увеличения продукции нейропептидов и провоспалительных цитокинов.

Адгезины.

Обсуждение факторов патогенности *C. difficile* было бы неполным, если оставить без внимания доказанную способность возбудителя к адгезии. Первым идентифицированным адгезином, продуцируемым *C. difficile*, стал поверхностный мембранный белок Cwp66 (66 кД), кодируемый геном cwp66. Несколько позже был обнаружен ген slpA, кодирующий Slayer precursor protein у некоторых вирулентных штаммов *C. difficile* (C253 и 79685). Этот белок имеет на С-конце молекулы последовательность аминокислот, сходную с таковой у адгезина Cwp66. В геноме *C. difficile* также имеется ген fliD, кодирующий flagellar cap protein, который, как предполагается, выполняет специфические функции, обеспечивая прикрепление возбудителя к рецепторам эпителиоцитов слизистой оболочки.

Бинарный токсин *C. difficile* риботипа NAP1/BI/027 образует на мембране энтероцита комплекс, который проникает в цитоплазму и нарушает функции клетки посредством дезорганизации цитоскелета, что ведёт к её гибели. Бинарный токсин усиливает адгезию и колонизацию *C. difficile*.

ИСТОЧНИКИ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ C. DIFFICILE

Инфицирование *C. difficile* может осуществляться как экзогенным (передача из внешних источников), так и эндогенным путем (активация собственной микрофлоры). Однако не вызывает сомнения тот факт, что предсуществующий эндогенный резервуар *C. difficile* не является обязательным условием развития клинически манифестных форм ин-

фекции, и в подавляющем большинстве случаев возбудитель попадает в организм из внешней среды.

Наиболее значимые экзогенные источники *C. difficile* – лица с манифестными формами инфекции и бессимптомные носители, выделяющие возбудителя в окружающую среду. Инфицирование в большинстве случаев происходит в стационаре, объекты окружающей среды которого в первую очередь, а также медицинский персонал и пациенты являются вероятными источниками инфекции. В связи с этим, как уже указывалось, инфекция *C. difficile* считается преимущественно нозокомиальной. Контактный путь передачи инфекции через руки медицинского персонала является одним из наиболее значимых механизмов распространения внутрибольничной инфекции *C. difficile*.

C. difficile может играть определенную роль в патогенезе колитов у амбулаторных пациентов, получающих антибактериальную терапию. Однако клинически манифестные формы внебольничной инфекции *C. difficile* встречаются редко и составляют менее 1 случая на 10 тыс. амбулаторных пациентов, получающих антибиотики.

КЛАССИФИКАЦИЯ *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую, фульминантную форму CDI.

Лёгкая форма заболевания характеризуется диареей и незначительной болью в животе. Клостридиальный колит может приводить к нарушению водно-электролитного баланса, обезвоживанию, вплоть до развития судорог. При этом, даже при развитии лёгкой формы у пациента с сопутствующими заболеваниями, особенно в послеоперационном периоде, CDI может значительно ухудшить состояние и прогноз на выздоровление.

Отмена антибиотика приводит к прекращению диареи через 3-4 дня.

Среднетяжёлая форма CDI отмена антибиотика не приводит к исчезновению диареи. Стул частый, водянистый, со слизью и кровью. Повышается температура, появляются признаки интоксикации: слабость, разбитость, тошнота, рвота, тахикардия до 100 ударов в минуту, умеренное снижение артериального давления. Боли в животе, которые усиливаются перед дефекацией, могут быть ложные позывы, тенезмы. При объективном исследовании живот умеренно вздут, отмечается болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. Характерен умеренный лейкоцитоз (до $15,0 \times 10^9$ /л) с нейтрофильным сдвигом. При эндоскопии можно часто наблюдать характерную для ПМК картину.

Тяжёлая форма клостридиальной инфекции помимо диареи проявляется болями в животе спастического характера, развитием лихорадки вплоть до гектических значений, лейкоцитоза, гипоальбуминемии. Отсутствие диареи у данной группы больных может свидетельствовать о развитии молниеносной формы CDI. Необходимо помнить, что при увеличении уровня в крови лейкоцитов более 15×10^9 кл/л, повышении уровня креатинина в сыворотке крови выше 115 мкмоль/л, подъёме температуры тела свыше $38,8^\circ \text{C}$ и снижении уровня альбумина менее 25 г/л пациенты должны получать лечение в условиях отделения интенсивной терапии.

Фульминантная форма CDI развивается у 3–8 % пациентов. Для нее характерна высокая летальность (до 80 %). Для фульминантного течения ПМК характерно быстрое прогрессирование процесса. Фульминантное течение ПМК представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу необычности выявляемой клинической симптоматики. Больных беспокоят выраженные боли в нижних отделах живота либо боли диффузного характера, напряжение мышц передней брюшной стенки, лихорадка, гиповолемия, лактат-ацидоз, выраженный лейкоцитоз (до 40×10^9 /л и более). Диарейный синдром при фульминантном течении может отсутствовать. Почти у половины больных

регистрируются запор и признаки кишечной непроходимости. У таких пациентов выявляются признаки «острого живота», лихорадка бывает выше 40°C. У ряда больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, псевдомембранозный колит развивается на фоне лейкопении. При УЗИ и компьютерной томографии брюшной полости выявляется асцит и значительное утолщение стенки толстой кишки. Для фульминантной формы характерны осложнения в форме кишечной непроходимости, токсического мегаколона, перфорации толстой кишки с развитием перитонита и септического шока. Особенностью ведения таких пациентов является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и требуется радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия).

Таблица 1 –Классификация *C. difficile*-инфекции (Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х., 2017)

По месту возникновения	Форма	По степени тяжести	По течению	Осложнения
Внутрибольничная Внебольничная	Клинически выраженная	Легкая Средне-тяжелая Тяжелая Фульминантная	С рецидивами Без рецидивов	Токсический мегаколон Перфорация толстой кишки Перитонит Экссудативная энтеропатия Сепсис Бактериемия ОПН Асцит
	Бессимптом-ная (бактерио-носительство токсигенной <i>C. difficile</i>)			

Факторами риска развития CDI являются:

- пожилой возраст (старше 65 лет);
- пребывание в стационарах или домах престарелых;
- антибиотикотерапия;
- приём ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- воспалительные заболевания кишечника;
- иммунодефицитные состояния;
- тяжёлая сопутствующая патология (ожоговая болезнь, уремия);
- контакт с больным или носителем *C. difficile*;
- амбулаторная медицинская помощь;
- эндоскопические исследования и оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта.

Основными факторами риска CDI являются антибиотикотерапия и стационарное лечение (каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск инфицирования на 8 %). Риск заболевания повышается в 7–10 раз во время лечения антибиотиками и на протяжении 1 месяца после их отмены и остаётся повышенным в 2–3 раза на протяжении 3 месяцев после завершения антибиотикотерапии. Самый высокий риск развития CDI ассоциируется с применением клиндамицина, цефалоспоринов и фторхинолонов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Заболевание может иметь ряд ключевых клинических проявлений.

1. *C. difficile*-ассоциированная диарея с частотой неоформленного стула более 3 раз в сутки, обусловленная действием факторов патогенности *C. difficile*. Это наиболее часто встречающееся клиническое проявление CDI. Тяжесть *C. difficile*-ассоциированной диареи может варьировать от легкой, саморазрешающейся после окончания

антибиотикотерапии, до тяжелой профузной холероподобной, быстро приводящей к дегидратации.

2. *C. difficile*-ассоциированный колит проявляется учащенными дефекациями от 3 до 15 и более раз в сутки с водянистыми испражнениями, спастическими болями преимущественно в нижних отделах живота, субфебрильной либо фебрильной температурой и умеренным лейкоцитозом в периферической крови. При ректосигмоидоскопии или колоноскопии изменения стенки толстой кишки варьируют от очаговых участков гиперемии слизистой до изъязвлений — в зависимости от тяжести процесса.

3. Псевдомембранозный колит по клинической картине напоминает *C. difficile*-ассоциированный колит, однако имеет более тяжелое течение. Эндоскопическое обследование выявляет формирование на слизистой толстой кишки псевдомембран — округлых, слегка возвышающихся желтоватых бляшек из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином.

Псевдомембраны считаются патогномичным признаком CDI и обнаруживаются в большинстве случаев в ректосигмоидном отделе толстой кишки. Однако у трети пациентов типичные патоморфологические симптомы псевдомембранозного колита имеются лишь в проксимальных отделах толстой кишки при интактной слизистой ректосигмоидной области, поэтому предпочтительнее фиброколоноскопия, а не ректосигмоидоскопия. КТ органов брюшной полости с контрастированием и в некоторых случаях УЗИ также позволяют обнаружить резко выраженное утолщение стенки толстой кишки, что является достаточно чувствительным маркером этого состояния.

Манифестация фульминантного *C. difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита — выраженные боли, локализованные в нижних отделах живота, либо диффузного характера, диарея (чаще водянистая, в редких случаях с примесью крови), напряжение мышц

передней брюшной стенки, лихорадка, гиповолемия, лактат-ацидоз и выраженный лейкоцитоз (до $40 \times 10^9/\text{л}$ и более). В некоторых случаях диарея может быть малозаметной либо вовсе отсутствовать вследствие развития кишечной непроходимости и накопления жидкости в дилатированной атоничной толстой кишке.

4. Токсический мегаколон — одно из осложнений фульминантного *C. difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита. Клинически характеризуется выявлением атонии и дилатации толстой кишки (свыше 7 см в наибольшем диаметре), сопровождающейся транслокацией бактерий из просвета ЖКТ в системных кровотоков, развитием септического шока и часто — полиорганной недостаточности. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости в этом случае регистрируются перерастяжение поперечной ободочной кишки с исчезновением гаустр, зубчатая исчерченность стенки толстой кишки, уровни жидкости и газа, иногда небольшая дилатация тонкой кишки.

5. Перфорация толстой кишки — осложнение фульминантного *C. difficile*-ассоциированного псевдомембранозного колита, проявляющееся напряжением мышц передней брюшной стенки, исчезновением кишечных шумов, выраженной болезненностью в левом или правом нижнем квадранте живота с последующим развитием клиники разлитого перитонита. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости выявляется свободный воздух.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Общие принципы диагностики:

1. Рекомендуется тестировать только пациентов с клиническими проявлениями CDI.

2. Для диагностики CDI рекомендуется определение родоспецифического фермента клостридий - глутаматдегидрогеназы (ГДГ), токсинов А и В, а также выделение чистой культуры *C. difficile* с определением её чувствительности к антибактериальным препаратам.
3. При развитии у пациента клинической картины CDI лечение рекомендуется начать до получения лабораторного подтверждения.
4. Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса антибиотикотерапии, при клиническом улучшении, поскольку серологические реакции остаются положительными на протяжении 30 дней.
5. Повторное тестирование после 1-го отрицательного анализа не рекомендуется проводить в течение 7 дней.
6. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают наличия возбудителя.

Ни один из лабораторных тестов не может быть использован в качестве **самостоятельного** метода диагностики CDI. Оптимальным является использование комбинации лабораторных методов (ГДГ, токсины А и В), позволяющей достичь максимально высокой чувствительности и специфичности исследований (Рисунок 5,6, Приложение).

Неспецифические лабораторные исследования

1. Общий анализ крови: лейкоцитоз, превышающий в тяжёлых случаях CDI ($15,0 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Лейкемоидная реакция, при которой количество лейкоцитов может превышать $40,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$ – неблагоприятный прогностический признак.
2. Копрограмма: появление слизи, эритроцитов, увеличение количества лейкоцитов, иногда выявляются кристаллы Шарко – Лейдена.
3. Биохимический анализ крови: при тяжёлом течении болезни наблюдается гипопротейнемия, гипоальбуминемия (менее 3 г/дл),

гиперкреатининемия (свыше 50 % от первоначального уровня), электролитные нарушения (гипокалиемия).

Материал для исследования

Преаналитический этап определяет правильный выбор, отбор, хранение и использование биологического материала. Материал должен соответствовать конкретной нозологии заболевания, содержать максимальное количество возбудителя, быть доступным для получения неинвазивными методами. Материалом для диагностики CDI являются образцы свежих просветных фекалий. Минимальное количество материала, необходимого для трёхэтапной диагностики составляет 10 мл (1г) просветных фекалий. Предпочтительно исследовать водянистые испражнения в количестве 10-15 мл. Исследование просветных фекалий необходимо осуществлять у пациентов с диареей. Для эпидемиологического исследования по установлению распространённости токсигенных *C. difficile* в той или иной популяции в качестве биоматериала для исследования можно использовать оформленный стул. При клинической картине непроходимости и подозрении на наличие токсигенных *C. difficile* можно исследовать мазки, взятые из кишечника.

Просветные фекалии забираются в одноразовый стерильный контейнер. Адекватное количество возбудителя для бактериологического исследования сохраняется в испражнениях при температуре +4-5° С в течении двух суток. Для более длительного хранения образцы кала замораживаются при -70° С. Замораживание даже при -20° С снижает цитотоксическую активность! Образцы для проведения латекс-агглютинации замораживаться не должны.

Для лабораторной диагностики CDI используют культуральный, серологический, молекулярно-генетический методы. Золотым стандартом

диагностики является выделение чистой культуры возбудителя и определение её цитотоксичности на культуре клеток.

В зарубежных клинических рекомендациях предлагается комбинировать тесты в двух- или трёхэтапном алгоритме диагностики CDI. На первом этапе определяют ГДГ *C.difficile* и в случае отрицательного результата дальнейшее обследование больного не требуется, при положительном необходимо проведение тестов, подтверждающих наличие токсинов (ПЦР или ИФА).

В федеральных клинических рекомендациях РФ от 2017г для проведения лабораторной диагностики CDI представлен трёхэтапный алгоритм лабораторного микробиологического исследования, включающий сочетание лабораторных методов для достижения максимально высокой чувствительности и специфичности исследования. Этот алгоритм по мнению авторов оптимален для диагностики CDI (Рисунок 6, Приложение).

В ФКР предложено использовать поэтапное исследование клинического материал от пациентов, имеющих клинические признаки *C.difficile* –ассоциированной инфекции с использованием следующих методов:

- 1.Определение ГДГ в просветных фекалиях.
 - серологическим методом – ИХА или ИФА.
 - молекулярно-генетическим методом - ПЦР.
2. Определение токсинов А и В в просветных фекалиях.
 - серологическим методом – ИХА или ИФА.
 - молекулярно-генетическим методом - ПЦР.
3. Выделение токсигенной культуры *C. difficile* и определение её чувствительности к антибактериальным препаратам
 - культуральный метод.

Определение глутаматдегидрогеназы *C. difficile*

ГДГ – родоспецифический фермент, превращающий глутамат в α -кетоглутарат, присутствует у многих представителей рода *Clostridium*, в том числе у *C. difficile* (независимо от токсигенности штамма). Определение ГДГ рекомендуется для скрининга присутствия *C. difficile*. Для детекции ГДГ используют ИХА и/или ИФА. Определение ГДГ имеет высокую прогностическую ценность при диагностике CDI. Специфичность данного теста снижается из-за наличия ГДГ у других представителей рода *Clostridium* (например, *C. sordellii*) и обуславливает перекрестное реагирование. Положительный результат подтверждает наличие *C. difficile*, отрицательный результат указывает на её отсутствие. Обнаружение ГДГ для диагностики CDI подходит в качестве первого этапа скрининговой индикации *C. difficile*. Определение ГДГ отсеивает отрицательные результаты, при этом положительные результаты должны тестироваться на наличие токсинов *C. difficile* другими методами.

Определение токсинов А и В *C. difficile*

проводят при помощи следующих методов:

- ИФА и/или ИХА;
- Культуральный метод с последующим определением токсигенности выделенной чистой культуры *C. difficile*;
- ПЦР;
- Биологический метод на культуре клеток по цитопатическому действию.

ИФА для выявления токсинов А и В *C. difficile* в кале получил широкое распространение в клинической практике, прост в исполнении. В последние годы используются комбинированные ИФА тесты для определения ГДГ и токсинов *C. difficile*. Данные тесты выполняются очень быстро, а их стоимость ниже стоимости молекулярно-генетических

методов. Встречаются токсигенные штаммы *C. difficile*, имеющие мутацию гена *tcdA*, вызывающие заболевания и продуцирующие токсин А, который не детектируется серологическим методом.

Культуральный метод

Золотым стандартом лабораторной диагностики CDI является выделение токсигенной культуры и определение её цитотоксичности в РН на культуре клеток. Чувствительность и специфичность метода превышает 97%. Культуральный метод позволяет идентифицировать возбудитель, определить его токсигенность, чувствительность к антибактериальным препаратам. Культуральный метод исследования используется для диагностики CDI и для эпидемиологического надзора.

Образцы просветных фекалий засеваются на плотные питательные среды, инкубируются в условиях строго анаэробноза при температуре 35-37° С в течение 24-48 часов согласно стандартным лабораторным методам. Идентификация *C. difficile* проводится на основании культуральных, морфологических и тинкториальных, ферментативных, антигенных свойств. Определяют специфические рибосомальные белки методом MALDI-ToF MS, ПЦР и/или продукты метаболизма (жирные кислоты) методом ГЖХ.

Несмотря на длительность исследования (продолжительность 2-3 суток) культуральный метод является надёжным методом лабораторной диагностики. Но культуральный метод диагностики является трудоёмким, необходимо наличие специальных навыков работы с культурой и анаэробного оборудования. Выделение токсигенной культуры *C. difficile* возможно только в хорошо оснащённых лабораториях, имеющих высококвалифицированный персонал и анаэробную бактериологическую технику.

Молекулярно-генетический метод диагностики *C. difficile*-инфекции

Молекулярные методы позволяют детектировать присутствие генома *C. difficile* и его репликацию. К ним относятся: ПЦР, риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле, мультилокусный анализ и определение мультилокусной последовательности. ПЦР - перспективный метод для диагностики CDI. Для детекции токсигенных штаммов *C. difficile* используется амплификация специфических участков генома возбудителя, кодирующих токсин А и/или В или бинарный токсин. Разработана методика, позволяющая амплифицировать специфический для *C. difficile* участок гена, кодирующий токсин А и не имеющий перекрёстной реакции с фрагментом ДНК токсигенных штаммов *C. sordellii*. В ПЦР определяется токсигенность *C. difficile* и наличие других факторов патогенности. ПЦР анализ просветных фекалий используется для определения источника инфекции при CDI. Известны различные модификации ПЦР, обладающие высокой чувствительностью - 95,5% и специфичностью - 99,0%.

Применение антибактериальных препаратов способствует селекции резистентных микроорганизмов, что лежит в основе появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Популяция *C. difficile* синтезирует токсин-индуцирующий мессенджер, относящийся к группе ТЛ, который накапливается во внеклеточной среде. При достижении популяцией *C. difficile* определённой плотности активируется двухкомпонентная система AgrC2A2. В результате этого усиливается транскрипция генов, кодирующих токсины. Детекция ТЛ методом ПЦР в образцах стула у пациентов с CDI указывает, что данный процесс, играет ключевую роль в патогенезе клостридиального колита.

Многоэтапная лабораторная микробиологическая диагностика является адекватной стратегией, при которой низкая стоимость скринингового исследования и быстрота его исполнения, а именно

определение ГДГ в просветных фекалиях, используется на первом этапе, за которым следует определение токсинов А и В в просветных фекалиях.

Инструментальная диагностика

Эндоскопические методы исследования следует проводить только при наличии высокого клинического подозрения на CDI с отрицательным лабораторным тестом или необходимости проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями толстой кишки в связи с высоким риском перфорации кишечника. Эндоскопическая диагностика ПМК достаточна для верификации диагноза *C. difficile*-инфекции.

При ректосигмоидоскопии или колоноскопии толстой кишки при CDI выявляются воспалительные изменения слизистой оболочки – от очаговых участков гиперемии до изъязвлений и характерных проявлений псевдомембранозного колита (обнаружение на слизистой толстой кишки псевдомембран – округлых, слегка возвышающихся желтоватых бляшек из некротизированного эпителия, пропитанных фибрином). Псевдомембраны в большинстве случаев обнаруживаются в ректосигмоидном отделе толстой кишки, в редких случаях – в проксимальных отделах толстой кишки, поэтому предпочтительным методом эндоскопической диагностики ПМК является фиброколоноскопия.

Компьютерная томография и эхография при ПМК выявляют утолщение или диффузный отёк стенки толстой кишки с явлениями периколита и, в тяжёлых случаях, выпот в брюшной полости.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с другими заболеваниями. Косвенные УЗИ-признаки ПМК: слоистость, утолщение и снижение эхогенности стенки толстой кишки, сглаженность гаустр, отёк параколической клетчатки, инфильтрация и неоднородность эхо-структуры брыжейки сигмовидной кишки.

Гистологическое исследование

Биопсия не является высокоспецифичным методом исследования, однако в большинстве случаев она позволяет провести дифференциальную диагностику ПМК с неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона и другими заболеваниями. Гистологически псевдомембраны представлены фибрином, нейтрофилами, эпителиальным детритом. В слизистой оболочке толстой кишки выявляют кистозное расширение желёз и очаги фибриноидного некроза.

Морфологические изменения в толстой кишке: макроскопически на всем протяжении слизистой обнаруживаются беловато-желтые псевдомембранозные бляшки. В тяжелых случаях видны фокальные некрозы, глубокие язвы с перфорацией. Протяженность поражения толстой кишки переменная - чаще процесс локализуется в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке, но нередко случаи тотального поражения толстой кишки. При гистологическом исследовании определяется кистозное перерождение и расширение желез, увеличение продукции слизи, очаги фибринозного налета на слизистой. Неизменная слизистая оболочка в виде мостиков перекинута между участками изъязвления.



Рисунок 2- Макропрепарат толстой кишки пациента с псевдомембранозным колитом.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ *C. DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Пациенту следует (если это возможно) отменить антибактериальные препараты, на фоне которых появились клинические симптомы CDI. Полностью отменяется парентеральное введение антибиотиков широкого спектра действия (фторхинолоны, цефалоспорины, ампициллин, аминогликозиды, клиндамицин, линкомицин и др.). Возможно динамическое наблюдение с отсрочкой назначения лекарственной терапии на 24–48 часа для оценки клинического эффекта на фоне отмены системной антибактериальной терапии, которая привела к развитию заболевания при лёгких формах CDI. Если больной нуждается в продолжении антибактериальной терапии, рекомендуется назначить антибиотик, который редко приводит к развитию CDI.

Этиотропная терапия направлена на элиминацию *C. difficile* из кишечника. Препаратами выбора являются **метронидазол и ванкомицин**. Резистентность *C. difficile* к метронидазолу встречается редко, и он

остаётся препаратом первой линии в лечении CDI лёгкой/средней степени тяжести. Большой эффективностью обладают антибиотики группы гликопептидов – тейкоплакин и ванкомицин per os, которые не абсорбируются из кишечника.

Необходимо помнить, что больным с CDI при гипотонии, повышении температуры тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$, задержке стула, выраженного вздутия живота, изменении сознания, лейкоцитозе свыше 15×10^9 или лейкопении ниже 2×10^9 , повышении уровня лактата в сыворотке крови выше 2,2 ммоль/л, развитии синдрома полиорганной недостаточности требуется перевод в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения. В подобной ситуации производят назначение ванкомицина внутрь в дозе 500 мг 4 раза в день и метронидазола в дозе 500 мг три раза в день внутривенно. При невозможности введения препарата per os ванкомицин назначается ректально в микроклизмах. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм четыре раза в день.

Имеются данные о высокой эффективности в лечении CDI нового макроциклического антибиотика фидаксомицина, обладающего узким спектром антибактериального действия.

Фидаксомицин обладает бактерицидной активностью в отношении *C. difficile* за счёт ингибирования синтеза РНК и не оказывает значительного влияния на облигатную кишечную микрофлору. Он препятствует действию РНК-полимеразы в области, отличной от области действия рифамицинов. Подавление действия РНК-полимеразы клостридий происходит при концентрации в 20 раз ниже той, что необходима для подавления действия фермента *E.coli* (1 мкМ по сравнению с 20 мкМ), что отчасти объясняет выраженную специфичность действия фидаксомицина. Фидаксомицин ингибирует спорообразование *C. difficile in vitro*. Лечение первого эпизода и первого рецидива инфекции,

вызванной *C. difficile*, определяется тяжестью клинических проявлений (табл. 2)

Таблица 2 – Стандартные режимы терапии КДАИ (приказ МЗРБ №1301 «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов»)

Клиническая ситуация	Рекомендуемые режимы терапии
Первый эпизод легкой или среднетяжелой КДАИ (лейкоциты периферической крови $<15 \cdot 10^9/\text{л}$, креатинин $<1,5$ значений от верхней границы нормы)	Метронидазол 500мг 3 раза в день per os 10-14дней
Первый эпизод тяжелой КДАИ (лейкоциты периферической крови $\geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$, креатинин $\geq 1,5$ значений от верхней границы нормы)	Ванкомицин 125-250 мг 4 раза в день per os или тейкопланин 400 мг 2 раза в день per os 10-14 дней
Первый эпизод тяжелой КДАИ, сопровождающейся развитием осложнений (гипотензия или шок, кишечная непроходимость, токсический мегаколон)	Ванкомицин 500 мг 4 раза в день per os или через зонд или тейкопланин 400 мг 2 раза в день per os + метронидазол 500мг 3-4 раза в день в/в $\pm$ ректальные инстилляции ванкомицина (500мг в 100мл 0,9% NaCl каждые 4-12 часов) или тейкопланина (400 мг в 100 мл 0,9% NaCl каждые 4-12 часов)
Первый рецидив	Препарат и режимы терапии такие же, как и для первого эпизода
Второй и последующий рецидивы	Модифицированные режимы применения ванкомицина (пульс-терапия, постепенное снижение дозы): 125 мг per os каждые 6ч 14 дней, каждые 12 ч 7 дней, каждые 24ч 7 дней, каждые 48 ч 8 дней (всего 4 дозы), каждые 72 ч 15 дней (всего 5 доз)

Противопоказано назначение лекарственных средств, подавляющих перистальтику кишечника, так как это значительно увеличивает риск развития токсического мегаколона и кишечной непроходимости.

В случаях, когда микробиологическая верификация токсинов и возбудителя CDI недоступна, при наличии у больного предрасполагающих факторов развития и характерных клинических проявлений CDI назначается эмпирическая антимикробная терапия (метронидазол/ванкомицин). В данных клинических ситуациях диагноз CDI подтверждается при наличии клинического эффекта от этиотропной терапии (диагностика *ex juvantibus*). Контрольное тестирование после клинического выздоровления и завершения лечения не рекомендуется (лабораторные тесты на токсины и бактерии могут быть положительными до 30 дней после устранения симптомов).

Перспективным методом лечения CDI является внутривенное введение больному моноклональных антител к токсинам А и В *C. difficile* в сочетании с антибиотиками (ванкомицин или метронидазол). Применение данной схемы лечения CDI достоверно снижает частоту рецидивов заболевания, по сравнению с назначением антибиотиков в монотерапии.

Кроме рекомендованных метронидазола, ванкомицина, тигециклина и фидаксомицина описан опыт применения нитазоксанида и рифаксимицина.

Нитазоксанид — противопаразитарное средство широкого спектра действия, зарегистрированное FDA для лечения заболеваний, вызванных простейшими и гельминтами. В клинических исследованиях показана активность этого препарата при *C. difficile*-инфекции, но преимуществ по сравнению с метронидазолом и ванкомицином не обнаружено. В России и РБ данный препарат не зарегистрирован.

Рифаксимин — производное рифамицина. Обладает широким спектром противомикробной активности, включая *C. difficile*. Рифаксимин плохо всасывается при приеме внутрь (менее 1%). В ЖКТ создаются очень высокие концентрации антибиотика, которые значительно выше МПК для

проверенных энтеропатогенных микроорганизмов. Не обнаруживается в плазме после приема в терапевтических дозах или обнаруживается в очень низких концентрациях (менее 10 нг/мл почти во всех случаях). Практически 100% рифаксимины, принятого внутрь, находится в ЖКТ, где достигаются очень высокие концентрации (концентрации в кале 4-8 мг/г достигаются через 3 сут приема в суточной дозе 800 мг). Рифаксимин выводится с калом. Обнаруживаемый в моче рифаксимин составляет не более 0.5%. Однако к рифаксимины очень быстро развивается устойчивость бактерий. В настоящее время препарат рассматривается как дополнительное средство при лечении рецидивирующего ПМК.

Ещё один препарат, который необходимо упомянуть, говоря о тяжёлых формах клостридиальной инфекции - **тигециклин**. По своей химической структуре он относится к производным миноциклина, и является перспективным препаратом при лечении CDI у пациентов после неэффективной терапии первой линии. Фармакокинетика препарата, обуславливает его высокую концентрацию в просвете кишечника, до 59% назначенной дозы поступает в желчь. Режим дозирования тигециклина особенный. Начальная доза препарата для взрослых составляет 100 мг вводят в/в капельно в течение 30-60 мин., далее по 50 мг через каждые 12 ч. Продолжительность терапии определяется степенью тяжести инфекции и клинической реакцией больного на лечение и составляет в среднем 5-14 дней. Несмотря на высокую эффективность, показания для лечения CDI тигециклином должны быть ограничены из-за широкого спектра активности препарата и возможности формирования антибиотикорезистентности других микроорганизмов.

Помимо перечисленных ранее, скоро в спектр препаратов для лечения CDI может быть включен кадазолид, являющийся антибиотиком из группы оксазолидинона, проходящий в настоящее время клинические испытания. В Республике Беларусь и Российской Федерации кадазолид пока не зарегистрирован.

В тяжёлых случаях при возникновении осложнений CDI, таких как перфорация, токсическая дилатация, при неэффективности консервативной терапии требуется экстренная операция. Вопрос об объёме оперативного вмешательства решается индивидуально, исходя из объёма поражения толстой кишки.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Пробиотики (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Saccharomyces boulardi*) рекомендуются для лечения нетяжёлых форм CDI, особенно при рецидивирующем течении заболевания. Механизм действия пробиотиков заключается в наличии антагонистической активности у пробиотических штаммов в отношении активности *C. difficile* через ингибирование присоединения, модуляцию иммунного ответа хозяина и стимулирование специфического производства антитоксина IgA. Применение пробиотиков с антибактериальными препаратами у пациентов с факторами риска развития инфекций, вызванных *C. difficile*, снижает риск развития ААД и CDI. Применяются пробиотики (энтерол, бифиформ, линекс, бактисубтил, хилак форте), которые значительно уменьшают частоту рецидивов ПМК.

Трансплантация фекальной микробиоты (fecal microbiota transplantation, FMT) – новый высокоэффективный (эффективность до 90 %) и безопасный метод лечения CDI. Суть метода заключается во введении донорских фекалий от здорового человека больному CDI во время эндоскопии толстой кишки или при помощи клизмы. Перед трансплантацией донору необходимо пройти скрининг на различные инфекционные заболевания. «Трансплантация кала» от здоровых доноров помогает добиться выраженного клинического ответа у 90% пациентов.

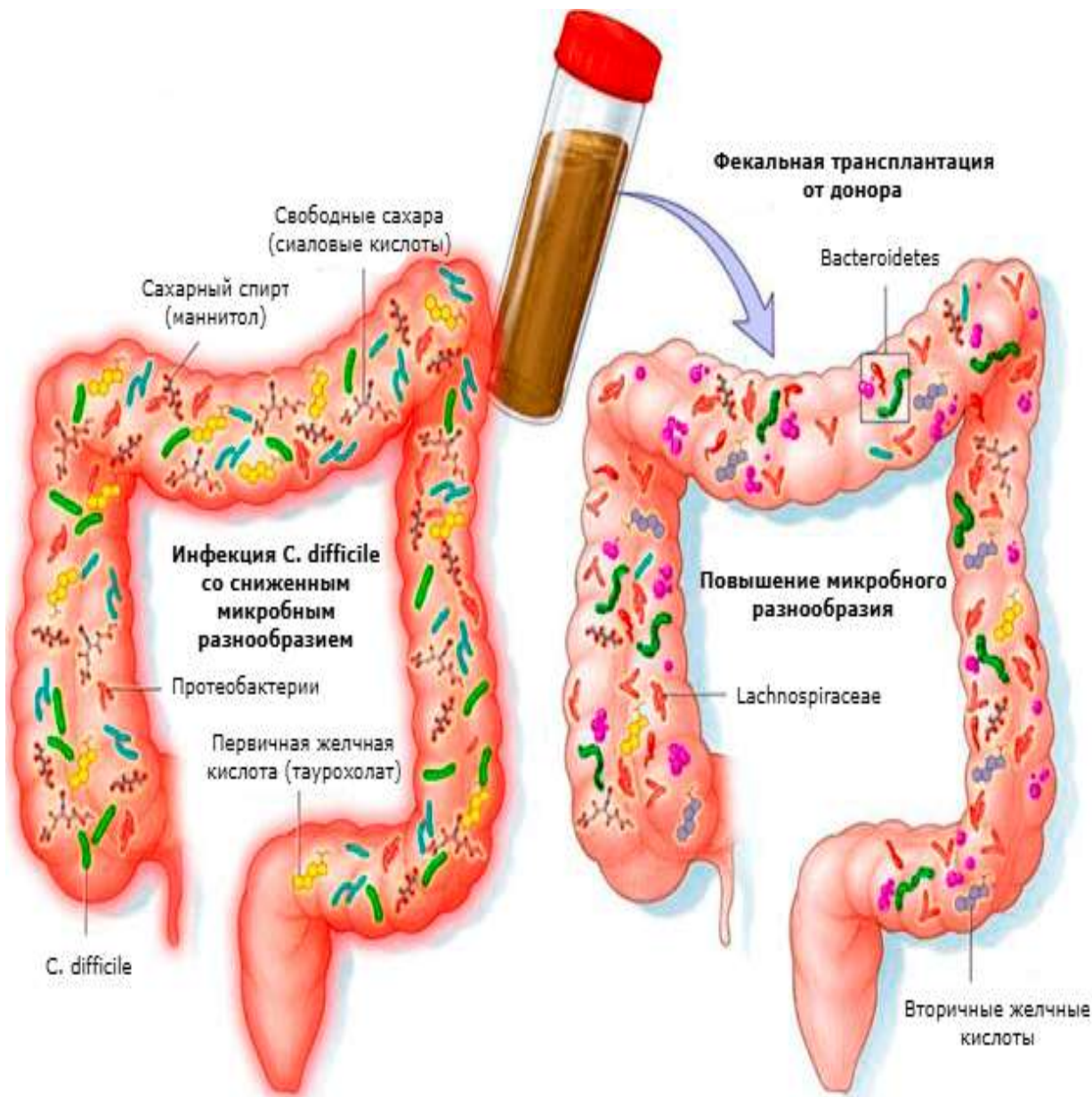


Рисунок 3 – Схема трансплантации фекальной микробиоты.

Фекальная трансплантация показана для лечения:

- рецидивирующей CDI;
- нетяжёлых форм CDI в случае отсутствия эффекта от антибактериальной терапии (ванкомицин или фидаксомицин) в течение как минимум недели;
- тяжёлых и фульминантных форм CDI при отсутствии эффекта от стандартной терапии через 48 часов.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Пациенты с CDI в анамнезе, должны знать, что они имеют высокий риск рецидива заболевания. Применения антибактериальных препаратов у данной группы строго по показаниям с учётом данных оценки чувствительности *Clostridium difficile* к антимикробным препаратам. После проведения эффективной этиотропной терапии требуется качественная и количественная оценка состава кишечной микробиоты. В случае обнаружения низкого содержания бифидо- и лактобактерий, низкой антагонистической активности лактофлоры, либо её отсутствия, требуется назначение пробиотических, пребиотических и синбиотических препаратов. Больным, у которых выполнялось хирургическое лечение, возможно проведение реконструктивно-восстановительных операций, однако последние выполняют при купировании воспаления в слизистой толстой кишки.

ПРОФИЛАКТИКА CDI

Профилактические мероприятия чрезвычайно важны в борьбе с CDI. Способность *Clostridium difficile* к образованию спор и биопленок являются основными факторами, влияющими на распространение микроорганизма. Мероприятия, направленные на предупреждение реализации этих путей, могут быть весьма эффективны в борьбе с клостридиальной инфекцией. Выделяют первичную и вторичную профилактику клостридиальной инфекции.

Первичная профилактика – система мер, направленных на предупреждение возникновения и воздействия факторов риска развития заболевания на организм. К ней причисляют вакцинацию, рациональный режим труда и отдыха, качественное питание, физическую активность, охрану окружающей среды и т. д.

К мерам вторичной профилактики — относят комплекс мероприятий, направленных на устранение факторов риска, которые в условиях стресса, ослабления иммунитета, чрезмерных нагрузок на любые другие функциональные системы организма могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики считается диспансеризация, как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.

Учитывая фекально-оральный механизм передачи *Clostridium difficile*, важным условием предотвращения нозокомиальных вспышек CDI, является соблюдение правил гигиены, использование работниками здравоохранения, контактирующими с больным диареей, одноразовых перчаток. Мытье рук с мылом и применение медицинских перчаток является эффективным мероприятием для уничтожения спор *Clostridium difficile*, чем использование спиртовых антисептиков. Доказана эффективность бактерицидного и спороцидного действия аэрозоля 6-7,5% перекиси водорода на CD, полученного с помощью специальной автоматизированной системы для дезинфекции воздуха и поверхностей. После воздействия аэрозоля перекиси водорода в течение 3 часов в помещении регистрируется гибель всех спор микроорганизма. Так же доказана эффективность импульсной ксеноновой ультрафиолетовой установки для дезинфекции поверхностей от спор *Clostridium difficile*. Перспективным методом профилактики CDI может стать создание вакцины.

ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ

Глобальной стратегией по предотвращению CDI является оптимизация назначения АБП на всех этапах оказания медицинской

помощи пациентам. Необходимо избегать необоснованного назначения антимикробных препаратов, в особенности клиндамицина, цефалоспоринов и фторхинолонов, использовать минимально достаточные дозы и сочетания антимикробных препаратов, чётко определять длительность курса лечения.

Необходимо сокращение по возможности сроков госпитализации, особенно у лиц старше 65 лет. Пациенты с подозрением на наличие CDI должны быть помещены в отдельную палату или в палату, где находятся больные с уже подтверждённой *C. difficile*-инфекцией. В медицинских учреждениях необходимо проводить предварительную, текущую и генеральную уборку, а также обработку рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами.

Таким образом, необходимо признать, что в последние годы *C. difficile* стал одним из распространенных и агрессивных внутрибольничных возбудителей. Для оптимизации борьбы с *C. difficile*-инфекцией необходим комплекс мероприятий:

- оптимизация политики применения антибиотиков в стационаре;
- оптимизация программы инфекционного контроля в стационаре;
- внедрение методов современной лабораторной диагностики *C. difficile*;
- учет случаев антибиотик-ассоциированной диареи по принципу учета других значимых инфекционных заболеваний.

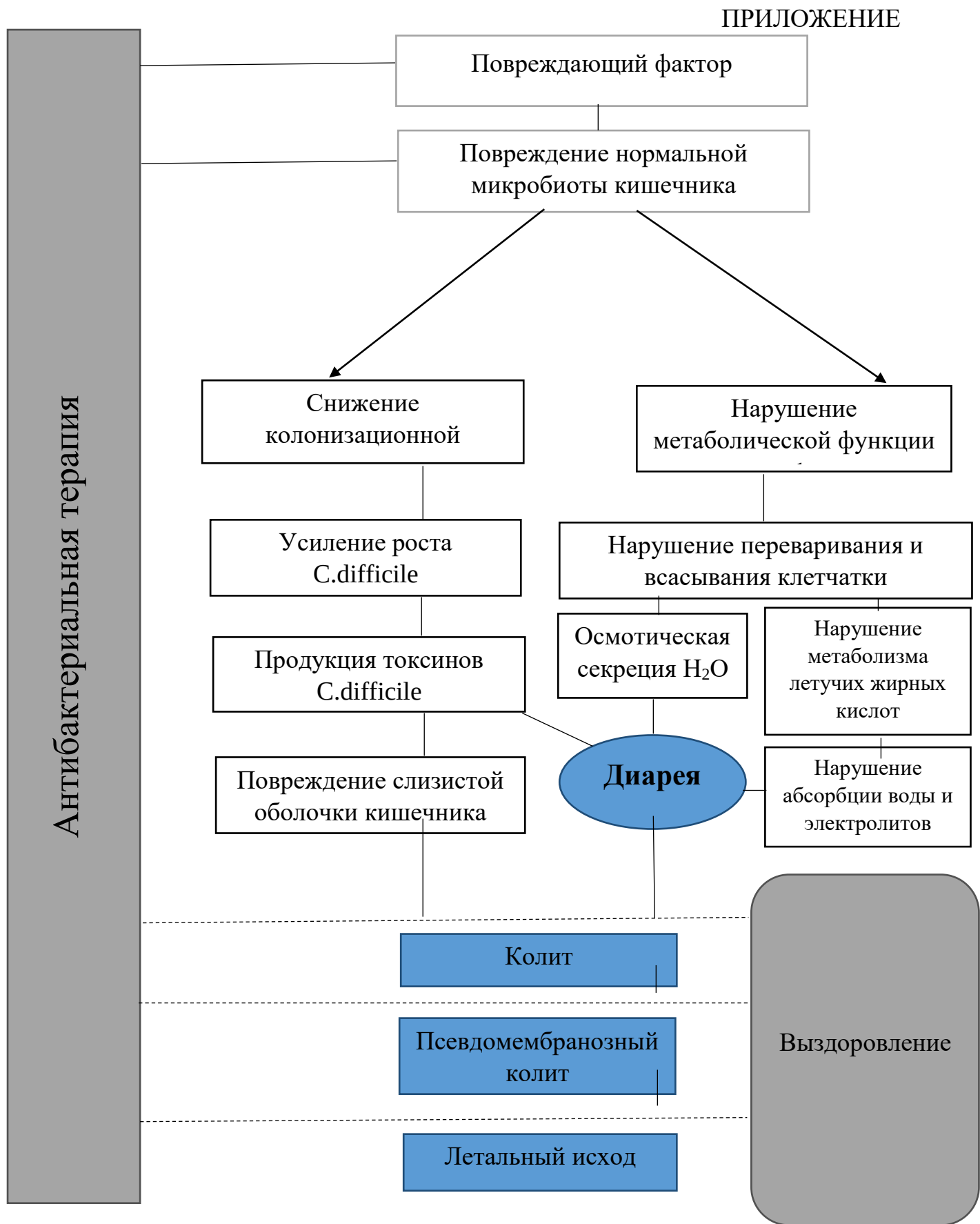


Рисунок 4 – Патогенез развития *C. difficile*-ассоциированной инфекции

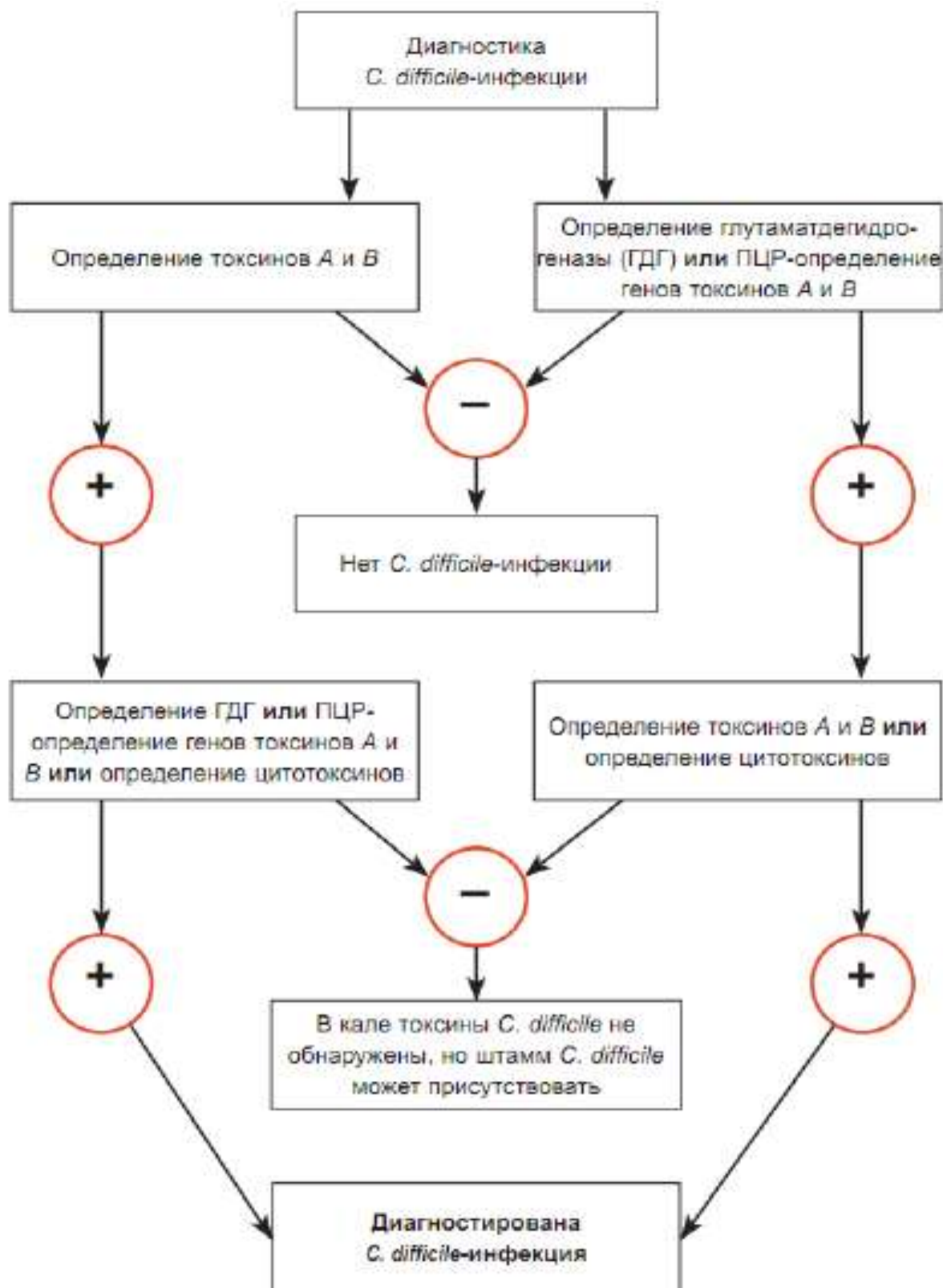


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики *C. difficile*-ассоциированной инфекции (Wenisch J.M et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis., 2012)

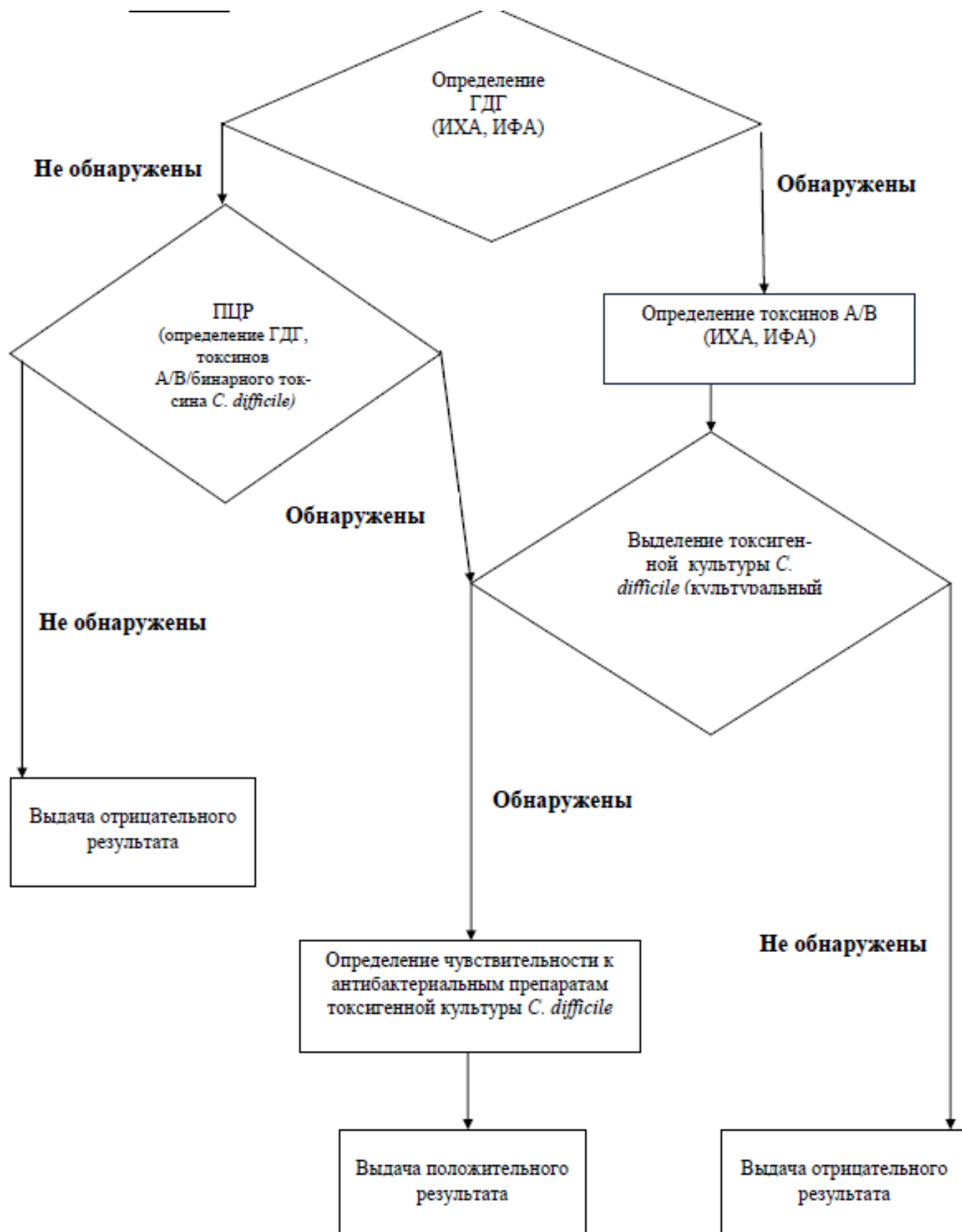


Рисунок 6 – Схема трёхэтапного лабораторного исследования просветных фекалий при подозрении на CDI (Федеральные клинические рекомендации, Москва, 2017)

Тесты для лабораторной диагностики CDI

Тест	Цель исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Время исследования	Примечание
Культуральный метод	Выделение токсигенной культуры, определение антибиотикограммы	89-100	84-99	48-72 часа	Высокая чувствительность и специфичность, можно определять резистентность к антибактериальным препаратам. Трудность культивирования, необходимость использования специального оборудования
ЦПД в культуре клеток	Токсин В	67-100	85-100	28-48 часов	Рекомендуется использовать в сочетании с культуральным методом. Возможно полуколичественное определение путём титрования проб
РН токсина (на культуре клеток)	Токсин В	67-80	85-90	28-48 часов	Хорошая чувствительность и специфичность. Целесообразно использовать в сочетании с ЦПД
РАЛ	ГДГ	58-92	80-96	30 минут	Низкая чувствительность и специфичность. Применяется только для экспресс-диагностики
ИФА	ГДГ, токсины А и В	63-99	75-100	2-4 часа	Скринговый тест
ИХА	ГДГ, токсины А и В	93	75	15 минут	Скринговый тест
ПЦР	Ген токсина А, В, бинарного	95-98	99	2-4 часа	Хорошая чувствительность и специфичность, возможно определение бинарного токсина

Рисунок 7 - Сравнительная характеристика лабораторных тестов для диагностики CDI (Федеральные клинические рекомендации, Москва, 2017)

**Рекомендации Европейского Общества клинической микробиол. и инф. болезней
по лечению *Cl. Difficile* инфекции**

Степень тяжести	Терапия	Длительн.
Легкая	Отмена антибиотика, вызвавшего диарею; Наблюдение, если нет ухудшения состояния Метронидазол 500 мг x 3 р per os или Ванкомицин 125 мг x 4 р per os	48 ч 10 сут
Тяжелая	Ванкомицин 125 мг (250-500 мг) x 4 р per os или Фидаксомицин (макролид) 200 мг x 2 р per os Операция при «токсической мегаколон», «остром животе» или кишечной непроходимости	10 сут
Первый рецидив	Ванкомицин 125 мг (250 мг) x 4 р per os или Фидаксомицин (макролид) 200 мг x 2 р per os	10 сут
Непрерывно рецидивирующе е течение	Ванкомицин 125 мг (250 мг) x 4 р per os (10 сут) с последующей пульс-терапией (250-500 мг per os каждые 2-3 сут) Ванкомицин 125 мг (250 мг) x 4 р per os (10 сут) с постепенным снижением дозы до 125 мг в сутки Ухудшение/рецидивы — <u>трансплантация кишечной микробиоты</u>	5 нед 7 нед
Если а/б per os невозможно	Метронидазол 500 мг x 3 р в/в + ванкомицин 500 мг (в 100 мл 0,9% NaCl) x 4 р ректально в ретенционной клизме или через назогастральный зонд ± тигеклицин 50 мг x 2 р в/в	10 сут

Рисунок 8 – Схема терапии *C. difficile*-ассоциированной инфекции

Список использованной литературы

1. Алёшкин, В.А. *Clostridium difficile*-ассоциированных диарей/ В.А. Алёшкин, Е.П. Селькова и др.// Федеральные клинические рекомендации. – М., 2017. – 24 с.
2. Дмитриева, Н.В. *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея (обзор литературы) / Н.В. Дмитриева, И.А. Ключникова и др.// Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 1 (61). – С. 46–53.
3. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни/ В.Т. Ивашкин, Н.Д. Ющук и др.// Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2016. – № 26 (5). – С. 56–65.
4. Карпов, И.А. Инфекции, вызванные *Clostridium difficile*: подходы к диагностике и лечению/ И.А. Карпов, Ю.Л. Горбич и др.// Учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2014. – 35 с.
5. Фоминых, Ю.А. Антибиотик-ассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения/ Ю.А. Фоминых, И.Г. Пахомова// РМЖ. - 2012. - № 15. – с 754-757.
6. Маянский, А.Н. Патогенетическая микробиология/ А.Н. Маянский, Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии. - 2006. – 520с.
7. Венцель, Ричард П. Внутрибольничные инфекции/ Ричард П. Венцель, М: Медицина. - 2004. – 840с.
8. Козлов, Р.С. Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным *Clostridium difficile*, у детей и взрослых/ Р.С. Козлов и др.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Том 20. - №2. – С.76-124.

9. Fenner, L. et al. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile*/ L. Fenner et al.// J. Clin. Microbiol. Am. Soc. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - № 1. - P. 328-330.
10. Wright Donna, F .R. Largest ever European clinician consensus report on *Clostridium difficile* infection provides recommendations for improved management of CDI pressemitteilung astellas/ F .R. Wright Donna// EMEA.- 2014.
11. Kazanowski, M. et al. *Clostridium difficile*: Epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities - A systematic review/ M. Kazanowski et al.// Tech. Coloproctol. - 2014. - Vol. 18. - № 3. - P. 223-232.
12. Debast, S. B. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection/ S. B. Debast et al.// J. Clin. Microbiol. Infec. – 2014. – Vol. 20. – Suppl. 2. – P. 1-26.